

| | |
|------|-------|
| 課題番号 | LS023 |
|------|-------|

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)
実施状況報告書(平成22年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

| | |
|----------------|-------------------------------|
| 研究課題名 | 革新的技術を用いて脳疾患を理解する「システム薬理学」の創成 |
| 研究機関・ 部局・職名 | 東京大学・大学院薬学系研究科・准教授 |
| 氏名 | 池谷 裕二 |

1. 当該年度の研究目的

本研究の鍵は「ニューロン-グリア-血管」の三因子モデルの構築にある。初年度である平成22年度は、基礎となる実験技術、すなわちニューロンあるいはグリア（とくにアストロサイト）の活動を大規模に記録する方法の確立を目指した。グリアの細胞アセンブリ性については、過去に一切の見解がなく、まったく新しい情報が得られることになる。脳血管を流れる血球のダイナミクスをsBCI法で記録する。血管の種類や太さや脳垂領域によって、一個一個の赤血球の流れがどう異なるかを追究する。

2. 研究の実施状況

ニューロンの記録については、ほぼ確立できているが、グリア細胞はニューロン以上に精細な細胞であり、細心の注意をはらう必要があった。GFAPやS100betaなどのマーカーで、異常活性化が生じているか否かをチェックしながら、脳スライス標本を安定に作成できる系を探索した。その結果、約250個の細胞から60分間という大規模な撮影を可能にした。これと平行し、血流測定法の確立も試みた。FITC-dextranの尾静脈投与により恒常的に血管を可視化することができ、赤血球は黒い円盤の影として観測することができる。従来は二光子顕微鏡などを用いて血流の測定を行っていたが、これでは毛細血管、中でも比較的直径が細い20µm以下の毛細血管に限定されてしまう。そこで、マウス視覚皮質第一層からニポウ板型共焦点顕微鏡を用いた同時複数血管からの血流測定、またその解析法の検討を行うことで脳血管の網羅的解析を目指した。血管の撮影は1秒間に34-200枚の速度で行った。相互相関係数および自己相関係数が最大となる時間のズレと実際の測定地点間距離から血流速度を算出した。具体的には、血管を走行軸に沿って、等間隔に複数のROIをとりその蛍光強度変化から、ROI間の相互相関係数が最大となる際のTime lagを算出した。Lagと距離の関係により赤血球の移動速度を導出した。この際、赤血球を厚さ1.9µm、直径6.4µmとした。なお、1秒間に34枚という低速での撮影では各フレーム間に30msの間隔が生じてしまうが、20回のリサンプリング(無作為復元抽出)により血流速度を推定することで、この問題を回避できそうである。結果として、相関係数の最大値を利用する同手法で、血管径に左右されない複数の血管からの血流の測定を可能になるという手応えを得た。まだ例数が少ないが、現状では血管径と血流速度は弱い比例関係にあると考えられる。今後は例数を増やし、また細動脈と細静脈の分離も進めていく。

3. 研究発表等

| | |
|----------------------------------|---|
| <p>雑誌論文 計6件</p> | <p>(掲載済み一査読有り) 計2件 Kuga, N., Sasaki, T., Takahara, Y., Matsuki, N. and Ikegaya, Y. Large-scale calcium waves traveling through astrocytic networks in vivo. <i>Journal of Neuroscience</i>, 31:2607-2614, 2011. Takahara, Y., Matsuki, N. and Ikegaya, Y. Nipkow confocal imaging from deep brain tissues. <i>Journal of Integrative Neuroscience</i>, 10:121-129, 2011.</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計1件 高橋直矢、池谷裕二、高精度な多ニューロン Ca²⁺画像法で神経ネットワークの動作原理に迫る.、精密工学雑誌、特集「生命現象における精密さと数理構造」、第77巻、141-144頁、2011年</p> <p>(未掲載) 計3件 Ujita, S., Mizunuma, M., Matsuki, N. and Ikegaya, Y. Asynchronously enhanced spiking activity of ischemic neuronal networks. <i>Biological & Pharmaceutical Bulletin</i>, in press. Bershanskii, A* and Ikegaya, Y. Chaotic neuron clock. <i>Chaos Solitons & Fractals</i>, in press. Sasaki, T., Kuga, N., Namiki, S., Matsuki, N. and Ikegaya, Y. Locally synchronized astrocytes. <i>Cerebral Cortex</i>, in press.</p> |
| <p>会議発表 計8件</p> | <p>専門家向け 計6件 中井淳一、安藤恵子、宇佐美篤、大倉正道、池谷裕二、松木則夫、G-CaMP4 を用いた線虫体壁筋の <i>inv vivo</i> カルシウムイメージング、第84回日本薬理学会(横浜)、2011年3月24日(誌面開催)、P3D2-E-1 佐々木拓哉、松木則夫、池谷裕二、ニポウ式共焦点顕微鏡を用いて神経回路網の作動原理を解明する、第84回日本薬理学会(横浜)、2011年3月23日(誌面開催)、S2I28-1 關惠、高橋直矢、松木則夫、池谷裕二、発達期歯状回における海馬神経活動のストレス感受性、第84回日本薬理学会(横浜)、2011年3月23日(誌面開催)、P2J8-2 宇治田早紀子、水沼未雅、松木則夫、池谷裕二、エネルギー欠乏時にニューロンの発火頻度は上昇するが、回路同期性は不変である、第84回日本薬理学会(横浜)、2011年3月22日(誌面開催)、P1J5-2 豊田雄、今村奈津子、島上洋、増田文貴、橋川浩一、江口恵、山口瞬、池谷裕二、松木則夫、野村洋、恐怖記憶に関連した扁桃体神経細胞に生じるシナプス機能および機能形態の変化、第84回日本薬理学会(横浜)、2011年3月22日(誌面開催)、P1J4-6 高橋直矢、松木則夫、池谷裕二、大規模スパイン画像法を用いて樹状突起上での局所性シナプス活動を可視化する、第84回日本薬理学会(横浜)、2011年3月22日(誌面開催)、O1E1-E-6</p> <p>一般向け 計2件 池谷裕二、包括脳市民公開シンポジウム(会場:東京医科歯科大学)、2011年2月11日、演題名「ミクロな視点から眺めた脳回路のはたらき」、参加人数100名程度 池谷裕二、第84回日本薬理学会市民公開講座(会場:東京大学)、2011年3月26日、演題名「薬の歴史、薬の役割」、事前参加申し込み数は200名程度であったが誌面開催</p> |
| <p>図書 計0件</p> | <p>なし</p> |
| <p>産業財産権 出願・取得状況 計0件</p> | <p>(取得済み) 計0件 (出願中) 計0件</p> |

様式19 別紙1

| | |
|----------------------|--|
| Webページ (URL) | http://hippocampus.jp |
| 国民との科学・技術対話 の実施状況 | 上記のように市民公開シンポジウムを2回行った |
| 新聞・一般雑誌等掲載 計2件 | 『文藝春秋 SPECIAL』(文藝春秋)、2011 年春号、P16-21、【歳のせいで物忘れがひどいという誤解】、池谷裕二への取材記事 『朝日小学生新聞』(朝日新聞社)、2011 年 3 月 5 日、特 1、【記憶のしくみを知って、記憶力をアップしよう!】、池谷裕二への取材記事 |
| その他 | なし |

4. その他特記事項

実施状況報告書(平成22年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

1. 助成金の受領状況(累計) (単位:円)

| | ①交付決定額 | ②既受領額 (前年度迄の 累計) | ③当該年度受 領額 | ④(=①-②- ③)未受領額 |
|------|-------------|------------------------|--------------|-------------------|
| 直接経費 | 124,000,000 | 0 | 63,720,000 | 60,280,000 |
| 間接経費 | 37,200,000 | 0 | 19,116,000 | 18,084,000 |
| 合計 | 161,200,000 | 0 | 82,836,000 | 78,364,000 |

2. 当該年度の収支状況 (単位:円)

| | ①前年度未執 行額 | ②当該年度受 領額 | ③当該年度受 取利息等額 (未収利息を 除く) | ④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入 | ⑤当該年度 執行額 | ⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額 |
|------|--------------|--------------|----------------------------------|---------------------------|--------------|-------------------------|
| 直接経費 | 0 | 63,720,000 | 0 | 63,720,000 | 1,059,450 | 62,660,550 |
| 間接経費 | 0 | 19,116,000 | 0 | 19,116,000 | 0 | 19,116,000 |
| 合計 | 0 | 82,836,000 | 0 | 82,836,000 | 1,059,450 | 81,776,550 |

3. 当該年度の執行額内訳 (単位:円)

| | 金額 | 備考 |
|---------|-----------|-------------------------|
| 物品費 | 1,059,450 | 電動マイクロマニピュレーター、レーザー用ベース |
| 旅費 | 0 | |
| 謝金・人件費等 | 0 | |
| その他 | 0 | |
| 直接経費計 | 1,059,450 | |
| 間接経費計 | 0 | |
| 合計 | 1,059,450 | |

4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

| 物品名 | 仕様・型・性能 等 | 数量 | 単価 (単位:円) | 金額 (単位:円) | 納入 年月日 | 設置研究機関 名 |
|--------------------|--------------------------|----|--------------|--------------|-----------|-------------|
| 電動マイクロマニ ピュレーター | 成茂科学器械研究 所・SDMS11-020 | 1 | 630,000 | 630,000 | 2011/3/16 | 東京大学 |
| | | | | 0 | | |
| | | | | 0 | | |